

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, penyakit kanker menyebabkan kematian sekitar 8,2 juta orang. Kanker payudara, prostat, dan paru menjadi penyebab terbesar kematian akibat kanker di setiap tahunnya (IARC, 2012). Di Indonesia, prevalensi kematian akibat kanker pada perempuan didominasi oleh kanker payudara dengan persentase sebesar 21,4% (WHO, 2014). Pengobatan kanker meliputi radioterapi, terapi hormonal dan kemoterapi yang pada umumnya memiliki efek yang kurang nyaman bagi penderita kanker seperti mual hingga *bone marrow failure* (Sriwiryajan *et al.*, 2014). Untuk menghindari efek samping tersebut, masyarakat banyak beralih menggunakan tanaman herbal untuk pengobatan kanker.

Buah kemukus (*Piper cubeba*) diketahui memiliki khasiat untuk mengobati gonorrhea, disentri, sifilis, nyeri perut, asma (Eisai, 1995), antiinflamasi (Perazzo *et al.*, 2013), dan antioksidan (Aboul-Enein *et al.*, 2011). Buah kemukus memiliki 3 golongan metabolit sekunder utama yaitu alkaloid, lignan, dan terpenoid (minyak esensial) (). Sebanyak 24 lignan telah diketahui terkandung dalam buah kemukus, satu diantaranya adalah yatein yang memiliki aktivitas biologis dan berfungsi sebagai prekursor biosintesis pada deoksi-podofilotoksin dan podofilotoksin yang diketahui berfungsi sebagai agen antikanker (Elfahmi *et al.*, 2007).

Ekstrak metanol buah kemukus (*Piper cubeba*) diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468 dengan nilai  $IC_{50}$  secara berturut sebesar  $26,63 \pm 0,47 \mu\text{g/mL}$ ;  $22,95 \pm 2,09 \mu\text{g/mL}$ ;  $59,19 \pm 3,97 \mu\text{g/mL}$  (Sriwiryajan *et al.*, 2014). Ekstrak kasar diklorometan buah kemukus diketahui memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar  $22,31 \pm 0,83 \mu\text{g/mL}$  terhadap sel kanker payudara MCF-7 (Graidist *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian di atas, belum dilakukan penelitian mengenai aktivitas sitotoksik buah kemukus terhadap sel kanker payudara T47D, sehingga dilakukan

penelitian mengenai aktivitas sitotoksik pada ekstrak metanol, fraksi butanol, fraksi etil asetat, dan fraksi kloroform buah kemukus terhadap sel kanker payudara T47D.

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak metanol, fraksi butanol, fraksi etil asetat, dan fraksi kloroform buah kemukus (*Piper cubeba*) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D?
2. Apakah golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol dan fraksi buah kemukus (*Piper cubeba*) yang memiliki nilai  $IC_{50}$  paling rendah?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah, maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak metanol, fraksi butanol, fraksi etil asetat, dan fraksi kloroform buah kemukus (*Piper cubeba*) terhadap sel kanker T47D.
2. Mengetahui golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol dan fraksi buah kemukus (*Piper cubeba*) yang memiliki nilai  $IC_{50}$  paling rendah.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Kanker Payudara**

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkendali. Kanker yang memiliki angka kejadian tinggi antara lain kanker prostat, kanker payudara, dan kanker paru-paru (Dipiro *et al.*, 2008). Kanker payudara merupakan suatu penyakit yang diakibatkan adanya pertumbuhan berlebihan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel (jaringan) payudara. Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering terjadi pada perempuan selain kanker kulit dan merupakan penyebab kematian terbesar perempuan di Indonesia dengan persentase 21,4% (IARC, 2012).

## 2. Farmakoterapi Kanker Payudara

Obat sitotoksik yang telah digunakan secara tunggal maupun dikombinasi sebagai terapi ajuvan pada kanker payudara antara lain doksorubisin, epirubisin, siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil, paclitaxel, docetaxel, melphalan, prednison, vinorelbin, dan vinkristin. Prinsip dasar terapi ajuvan untuk berbagai tipe kanker menggunakan rejimen dengan tingkat respon tertinggi pada penyakit lanjut harus dijadikan sebagai rejimen optimal. Pemberian kombinasi kemoterapi apabila perkembangan tumor masih rendah akan meningkatkan kemungkinan penyembuhan dan meminimalkan munculnya resisten terhadap sel tumor. Secara historis, kombinasi rejimen kemoterapi (polikemoterapi) lebih efektif daripada kemoterapi dengan obat tunggal (Dipiro *et al.*, 2008).

Beberapa kombinasi kemoterapi yang sering digunakan sebagai terapi ajuvan pada kanker payudara dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Terapi ajuvan yang sering digunakan pada penyakit kanker payudara**

<b>AC</b> Doksorubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulang tiap 21 hari sebanyak 4 siklus	<b>AC → Paclitaxel</b> Doksorubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulang tiap 21 hari sebanyak 4 siklus Diikuti dengan: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV tiap 3 jam Siklus diulang tiap 21 hari sebanyak 4 siklus
<b>FAC</b> Fluorourasil 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 4 Doksorubisin 50 mg/m <sup>2</sup> IV infus dilanjutkan selama 72 jam Siklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulangi tiap 21-28 hari sebanyak 6 siklus	<b>TAC</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Doksorubisin 50 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, hari 1 Siklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 (Doksorubisin sebaiknya diberikan pertama) Siklus diulangi tiap 21 hari sebanyak 6 siklus (harus diberikan bersamaan dengan <i>growth factor support</i> )
<b>CAF</b> Siklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Doksorubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, hari 1 Fluorourasil 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulangi tiap 21-28 hari sebanyak 6 siklus	<b>Paclitaxel → FAC</b> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> tiap minggu IV selama 1 jam tiap minggu selama 12 minggu Diikuti dengan: Fluorourasil 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 4 Doksorubisin 50 mg/m <sup>2</sup> IV infus dilanjutkan selama 72 jam Siklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulangi tiap 21-28 hari sebanyak 6 siklus

Tabel 1. Lanjutan

<b>FEC</b> Fluorourasil 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Epirubisin 100 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, hari 1 Siklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulangi tiap 21 hari sebanyak 6 siklus	<b>CMF</b> Siklofosfamid 100 mg/m <sup>2</sup> oral per hari, hari 1-14 Metotreksat 40 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 8 Fluorourasil 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 8 Siklus diulangi tiap 28 hari sebanyak 6 siklus <b>Atau</b> Siklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Metotreksat 40 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Fluorourasil 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 8 Siklus diulangi tiap 21 hari sebanyak 6 siklus
<b>CEF</b> Siklofosfamid 75 mg/m <sup>2</sup> oral per hari pada hari 1-14 Epirubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 8 Fluorourasil 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 dan 8 Siklus diulangi tiap 21 hari sebanyak 6 siklus (diperlukan antibiotik profilaksis atau <i>growth factor support</i> )	<b>Dose-Dense AC → Paclitaxel</b> Doksorubisin 60 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, hari 1 Siklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 Siklus diulangi tiap 14 hari sebanyak 4 siklus (harus diberikan bersamaan dengan <i>growth factor support</i> ) Diikuti dengan: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV selama 3 jam Siklus diulangi tiap 14 hari sebanyak 4 siklus (harus diberikan bersamaan dengan <i>growth factor support</i> )

### 3. Sel T47D

Sel T47D merupakan suatu sel yang morfologinya seperti sel epitel yang dapat mengekspresikan reseptor estrogen serta mengekspresikan p53 yang telah termutasi. Sel T47D dapat ditumbuhkan pada media penumbuh RPMI 1640 dengan *Fetal Bovine Serum* (FBS) 10% pada suhu 37°C yang dapat tumbuh secara kontinyu dan menempel pada *flask* (Nurulita dan Mahdalena, 2006). p53 mengalami *missense mutation* pada residu 194 (dalam *zinc-binding domain L2*) sehingga p53 kehilangan fungsinya, p53 yang termutasi tidak dapat berikatan dengan *response element* pada DNA, sehingga kemampuannya dalam regulasi siklus sel berkurang.

### 4. Kemukus (*Piper cubeba*)

#### a. Klasifikasi Tanaman

Berdasarkan Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta (1998) klasifikasi tanaman kemukus (*Piper cubeba*) :

Divisio : Spermatophyta

Subdivisio : Angiospermae

Classis : Dicotyledonae  
Sub Classis : Apetalae / Monochlamydeae  
Ordo : Piperales  
Familia : Piperaceae  
Genus : Piper  
Spesies : *Piper cubeba* L.f.



**Gambar 1. Buah kemukus (*Piper cubeba*)**

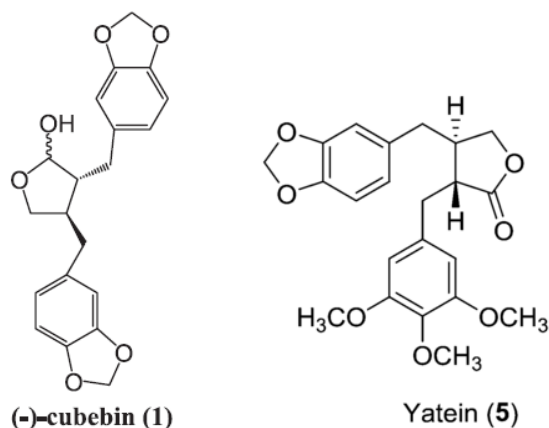
b. Kandungan Kimia

Buah kemukus mengandung tiga kelompok besar metabolit sekunder, diantaranya berupa alkaloid, lignan, dan terpenoid. Alkaloid yang terkandung dalam buah kemukus yaitu piperidine. Terdapat 24 macam lignan, diantaranya adalah yatein yang merupakan prekursor biosintetik deoksipodofilotoksin dan podofilotoksin yang banyak diketahui sebagai agen antikanker (Elfahmi *et al.*, 2007).

c. Aktivitas Farmakologi

Kandungan kubebin dalam ekstrak biji buah kemukus memiliki aktivitas dalam menekan pertumbuhan pada sel kanker prostat PC-3 (Yam *et al.*, 2008). Ekstrak buah kemukus menunjukkan aktivitas efek sitotoksik dan menginduksi fragmentasi DNA pada sel kanker payudara (Sriwiryajan *et al.*, 2014 ). Yatein, hinokinin, kubebin, dihidrokubebin memiliki aktivitas *antifeedant* terhadap beberapa produk penyimpanan insektisida. Hinokinin telah diteliti memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik (Da Silva *et al.*, 2005). Kubebin memiliki

aktivitas sebagai antiinflamasi dan analgesik (Borsato *et al.*, 2000). Yatein memiliki aktivitas sebagai antikanker (Hussein *et al.*, 2000). Struktur kimia dari kubebin dan yatein dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur kimia dari kubebin dan yatein

### E. Landasan Teori

Sebanyak 24 lignan telah dilaporkan terkandung dalam buah kemukus. Lignan merupakan gugus terpening dari metabolit sekunder yang memiliki kontribusi yang besar dalam beberapa aktivitas biologi buah kemukus. Beberapa lignan memiliki aktivitas inhibisi terhadap enzim CYP450. Ekstrak metanol buah kemukus memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap sel kanker MDA-MB-468 dan MCF-7 dibanding dengan ekstrak diklorometan. Ekstrak metanol memiliki nilai  $IC_{50}$  masing-masing sebesar  $22,31 \pm 0,83 \mu\text{g/mL}$ ;  $21,84 \pm 1,60 \mu\text{g/mL}$ ;  $65,12 \pm 5,98 \mu\text{g/mL}$ ;  $>80 \mu\text{g/mL}$  terhadap sel kanker MCF-7, MDA-MB-468, MDA-MB-231, MCF-12A. Ekstrak diklorometan memiliki nilai  $IC_{50}$  masing-masing sebesar  $62,20 \pm 0,55 \mu\text{g/mL}$ ;  $54,81 \pm 0,13 \mu\text{g/mL}$ ;  $35,71 \pm 5,73 \mu\text{g/mL}$ ;  $>80 \mu\text{g/mL}$  terhadap sel kanker MCF-7, MDA-MB-468, MDA-MB-231, MCF-12A (Graidist *et al.*, 2015).

Ekstrak etanol daun dan batang buah kemukus diketahui banyak mengandung glikosida, alkaloid, tanin, dan fenol. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa buah kemukus positif mengandung alkaloid, glikosida, steroid, flavonoid, tanin, dan antrakuinon (Nahak *et al.*, 2011). Ekstrak metanol buah kemukus diketahui

mengandung minyak esensial sebesar 14,5%, monoterpen sebesar 32%, seskuiterpen sebesar 68% dan tinggi akan kandungan senyawa polar (Graidist *et al.*, 2015).

#### **F. Hipotesis**

1. Ekstrak metanol, fraksi butanol, fraksi etil asetat, dan fraksi kloroform buah kemukus (*Piper cubeba*) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker T47D.
2. Ekstrak metanol buah kemukus (*Piper cubeba*) mengandung golongan senyawa metabolit sekunder seperti monoterpen dan seskuiterpen, fraksi butanol mengandung senyawa glikosida, fraksi etil asetat mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid, fraksi kloroform mengandung senyawa terpenoid.